

**PSEUDOKARZINOMATÖSE VERÄNDERUNGEN DER
SCHILDDRÜSE BEI THYREOSTATISCHER THERAPIE**

Bernhard Matzner

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41553809_0058

Aus dem Pathologischen Institut der Universität München
Direktor: Professor Dr. M. Eder

PSEUDOKARZINOMATÖSE VERÄNDERUNGEN DER SCHILDDRÜSE BEI
THYREOSTATISCHER THERAPIE

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Bernhard Matzner
aus München

München 1972



Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Schauer

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Eder

Dekan: Prof. Dr. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24.7.1973

DISSERTATIONS— UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

INHALTSÜBERSICHT

I. Einleitung

II. Material und Methodik

III. Ergebnisse

1. Mikroskopische Befunde in der Schilddrüse des Menschen.
2. Mikroskopische Befunde und Mitose-Index bei der Ratte.

IV. Diskussion

V. Literaturnachweis

I. EINLEITUNG

Die Koinzidenz von Hyperthyreose und Schilddrüsenkarzinomen wird von den meisten Autoren zwischen 0,1% und 2,5% angegeben. (Ward 1944; Cole 1945; Rogers und Mitarbeiter 1947; Black 1948; Pemberton und Black 1948; Cole et al. 1949; Coffey et al. 1950; Lahey und Hare 1951; Fisher 1951; Beahrs et al. 1951; Longo und Ferraris 1952; Majarakis et al. 1958; Pemberton 1954; Sokal 1954; Hayles et al. 1959; Koneman und Sawyer 1961; Olen und Klinck 1966.) Die Extremwerte betrugen 0% (Herbst 1924; Moore et al. 1944; Crile 1949; Zimmermann et al. 1950; Lundsgaard-Hansen 1956; Bergfelt 1961; Reveno et al. 1964; Hershman et al. 1966) bzw. 8% (Shapiro et al. 1970).

Nach Einführung der Behandlung von Hyperthyreosen mit Thiouracilderivaten durch Astwood 1943 mehrten sich Berichte über das Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen nach thyreostatischer Therapie (Payne et al. 1947; Dufour und Cabanié 1949; Herrmann 1951; Minder 1952; Boulet et al. 1953; Eastcott und Heptinstall 1957; Olen und Klinck 1966; Shapiro et al. 1970). Andere Autoren konnten in umfangreichen systematischen Untersuchungsreihen keine Karzinome der Schilddrüse nach Behandlung von Hyperthyreosen mit Thyreostatika nachweisen (Moore et al. 1944; Wegelin 1948; Beierwaltes und Sturgis 1949; Greenberg und Burger 1950; Iversen 1951; Rose und Shorey 1951; Hallman und Bondy 1951; Kendrick et al. 1952; McCullagh und Cassidy 1953; Chevalley et al. 1954; Bartels und Kohn 1954; Gavack et al. 1956; Lundsgaard-Hansen 1956; Reveno et al. 1964; Hershman et al. 1966).

Da einige der oben zitierten Autoren auf die Schwierigkeiten bei der histologischen Unterscheidung von Schilddrüsenkarzinomen und den gelegentlich karzinomähnlichen Bildern bei Hyperthyreose und insbesondere nach thyreostatischer Therapie

hinwiesen, wurde in der vorliegenden Arbeit versucht, hyperthyreose- und thyreostatischbedingte Veränderungen morphologisch genauer zu untersuchen und Kriterien für den Malignitätsausschluß zu erarbeiten.

II. MATERIAL UND METHODIK

Untersucht wurden die Schilddrüsen von 41 Patienten der chirurgischen Universitätsklinik München mit klinisch und histologisch nachgewiesener Hyperthyreose. Die Patienten hatten alsthyreostatische Therapie eine Tagesdosis von 40 - 80 mg 1-Methyl-2-Mercaptoimidazol (Favistan^R) erhalten. Die Behandlungsdauer schwankte zwischen 1 Monat und 2 Jahren. Von allen untersuchten Schilddrüsen wurden nach Einbettung in Paraplast bzw. Paraffin 5 - 10 μ dicke Schnitte angefertigt und mit Hämalaun-Eosin gefärbt. Zur exakten Beurteilung der cytologischen Details wurden Semidünnschnitte nach Methacrylateinbettung des Materials hergestellt und mit der Trichrom-Färbung nach Goldner gefärbt.

Zur weiteren Abklärung der Frage, welche morphologischen Veränderungen tierexperimentell nach Behandlung von hyperthyreoten Schilddrüsen mit Thyreostatika zu beobachten sind, wurden Tierversuche durchgeführt. 20 adulte weibliche Wistarratten mit einem Körpergewicht zwischen 180 und 230 g erhielten zur Erzeugung einer experimentellen Hyperthyreose 3 Wochen lang 2 x täglich je 1,2 internationale Einheiten TSH/kg s.c. injiziert. Einer zweiten gleichgroßen Versuchsgruppe wurde nach 1 Woche TSH-Applikation zusätzlich 3 Wochen lang s.c. 16 mg und während der folgenden 2 Wochen 48 mg Favistan/kg verabreicht. Nach Tötung der Tiere im Ätherrausch wurden die Schilddrüsen entnommen und in Carnoy-Lösung fixiert. Nach Einbettung des Materials in Paraffin wurden 5 μ dicke Schnitte hergestellt und mit Hämalaun-Eosin gefärbt.

III. ERGEBNISSE

1. Befunde beim Menschen

Alle untersuchten Schilddrüsen wiesen je nach dem Grad der Suppression durch die thyreostatische Therapie morphologisch als Zeichen der Überfunktion hochzylindrische Drüsenzellen mit starker Einengung des Follikellumens und weitgehendem Schwund des Kolloids auf.

5 der 41 Schilddrüsen zeigten zusätzlich schon in der mikroskopischen Übersicht gut erkennbare multifokale, mikrofollikuläre oder trabekuläre adenomartige Epithelproliferationen (Abb.1), mit z. T. sehr großen und polymorphen, hyperchromatischen oder hellen Zellkernen (Abb.2), die oft mehrere, vergrößerte Nucleolen aufwiesen (Abb.3). Die Chromatinstruktur war unregelmäßig, teilweise körnig oder klumpig (Abb.3). Gelegentlich zeigten die Kerne Einstülpungen der Membran, so daß diese wie gelappt aussahen (Abb.3 Inset).

Neben den adenomartigen Epithelproliferationen waren auch diffuse Veränderungen im präexistenten Follikel nachweisbar. Im Zellverband der Schilddrüsenfollikel fanden sich dabei in unmittelbarer Reihenfolge Zellen mit sehr dunklem Cytoplasma und stark hyperchromatischen, oft kleinen pyknotischen Kernen neben solchen mit hellem Cytoplasma und bläschenförmigen Kernen (Abb.4, 5).

Zumindest teilweise noch vital erscheinende Zellen mit hyperchromatischen oder gelappten Kernen wurden häufig in das Lumen abgestoßen. Teilweise waren die Follikel fast vollständig von Epithelzellen ausgefüllt (Abb.6). Die in das Lumen der Follikel abgeschilferten Epithelzellen waren durch Pyknose oft bizarr geformt, hyperchromatisch und häufig polymorph. In größerer Anzahl aber wurden sie auch in das Schild-

drüsenstroma abgegeben, wo sie als distinkte Einzelzelle (Abb.7), in Gruppen oder als ganzer Zellverband nachweisbar waren (Abb.8). Die Ausschleusung aus dem Zellverband des Follikels war gelegentlich in Zwischenstadien zu finden (Abb.2). In den Arealen mit starker Zelldesquamation wurden vereinzelt eine erhebliche Vaskularisierung sowie ausgedehnte Blutungen beobachtet.

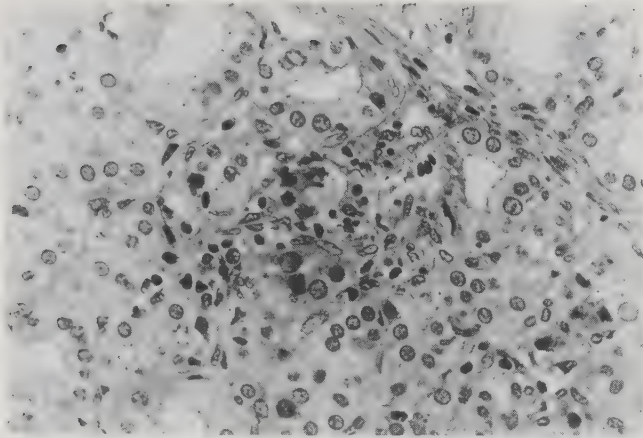


Abb. 1: Adenomartige mikrofollikuläre Epithelproliferation mit vergrößerten, z.T. hyperchromatischen Zellkernen (Bildmitte) und Anteilen einer Pseudokapsel (oben rechts)
Semidünnschnitt (Methacrylat-Einbettung). Trichrom-Färbung nach Goldner. Vergrößerung ca. 300 x

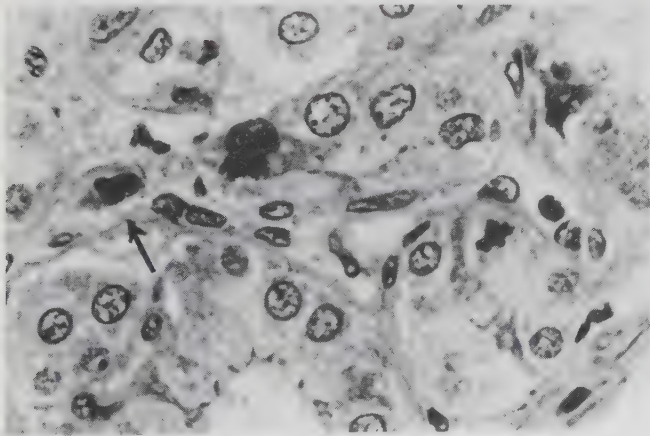


Abb. 2: Zellen mit stark hyperchromatischen, polymorphen Kernen in einem kleinen Follikel. Einzelne Zelle (siehe Pfeil) mit gleichen Merkmalen im benachbarten Stroma (Pseudoinfiltration).
Semidünnschnitt. Trichromfärbung nach Goldner. Vergrößerung ca. 750 x

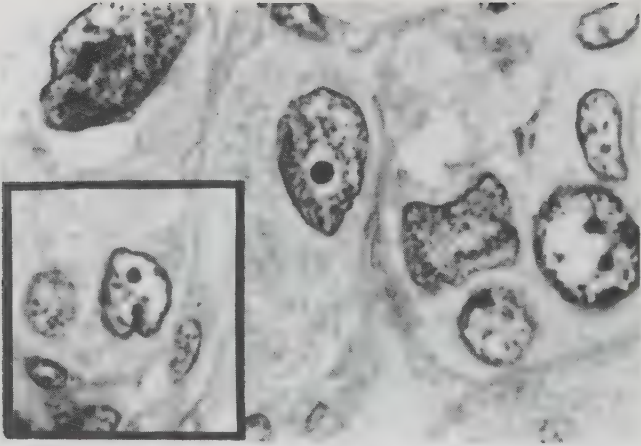


Abb. 3: Große polymorphe, manchmal bläschenförmige Zellkerne mit körnigem oder scholligem Karyoplasma, vergrößerten, z.T. bizarren Nucleolen (oben links) und gelegentlich starker Lappung (Inset).

Semidünnschnitt. Trichromfärbung nach Goldner. Vergrößerung ca 1.400 x

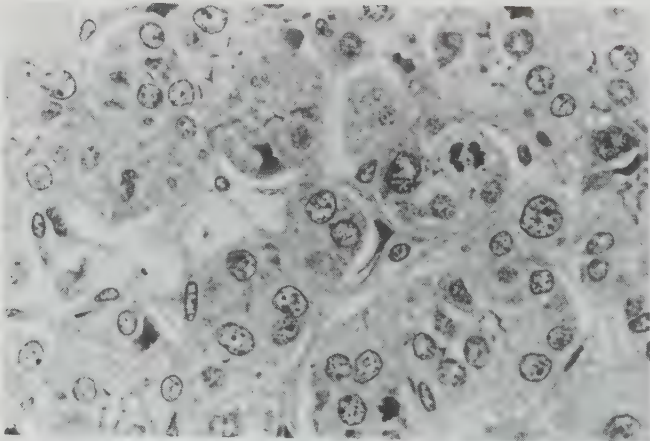


Abb. 4: Mehrere Kernpyknotosen in präexistenten Follikeln sowie vereinzelt Mitosen.

Semidünnschnitt. Trichromfärbung nach Goldner. Vergrößerung ca 750 x

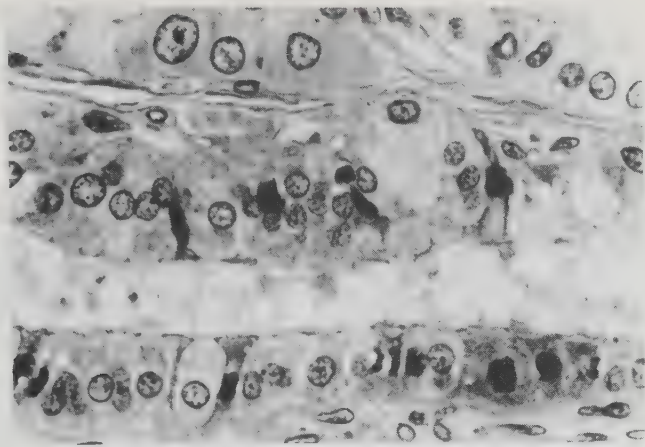


Abb. 5: Nachweis von Zellen mit stark hyperchromatischen und pyknotischen Kernen sowie dunklem Cytoplasma neben solchen mit hellem Kern und Cytoplasma in präexistierenden Follikeln.
Semidünnschnitt. Trichromfärbung nach Goldner.
Vergrößerung ca 750 x

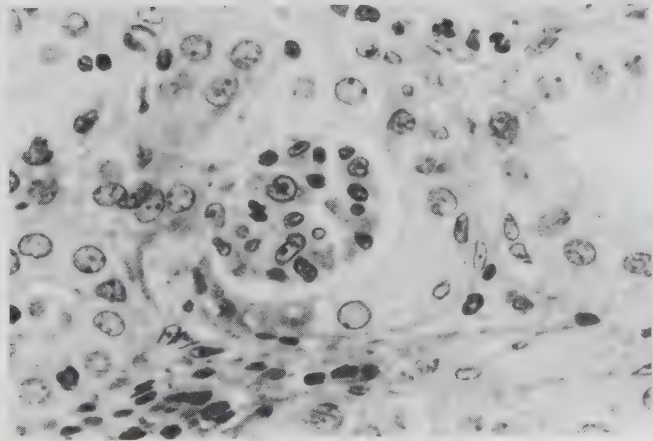


Abb. 6: Vollständig von desquamierten Epithelzellen ausgefüllter Schilddrüsenfollikel.
Semidünnschnitt. Trichromfärbung nach Goldner.
Vergrößerung ca 750 x

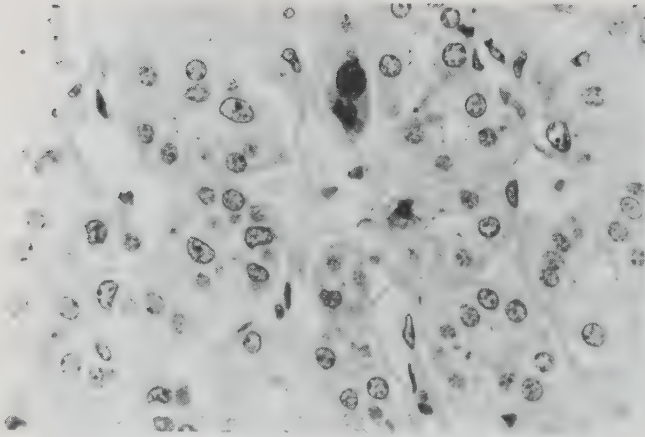


Abb. 7: Polymorphe Epithelzelle mit stark hyperchromatischem Zellkern im Stroma. (Pseudoinfiltration)
Semidünnschnitt. Trichromfärbung nach Goldner.
Vergrößerung ca 750 x

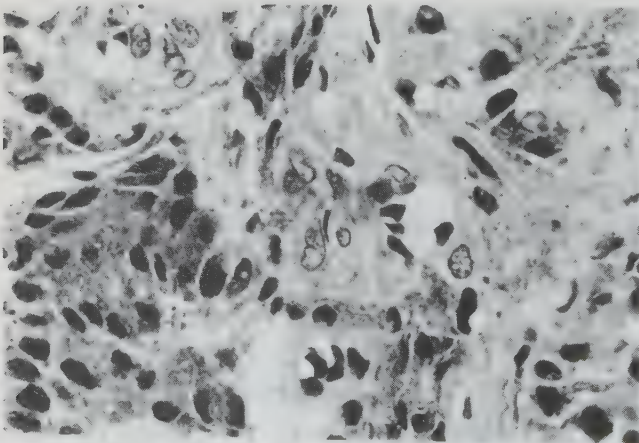


Abb. 8: Zellverband von desquamierten Epithelzellen im Stroma mit stark hyperchromatischen Kernen und dunklem Cytoplasma.
Semidünnschnitt. Trichromfärbung nach Goldner.
Vergrößerung ca 750 x

2. Befunde bei der Ratte

a) Morphologische Veränderungen nach dreiwöchiger Applikation von TSH

Die Schilddrüsen wiesen als Zeichen der Überfunktion kubisch bis hochprismatisches Epithel auf. Die Follikellumina waren teilweise eingeengt, wobei der Kolloidverlust nur in manchen Arealen besonders deutlich war. Abgeschilferte Epithelzellen im Lumen oder im Stroma waren nur selten nachweisbar. Der Mitose-Index schwankte zwischen 0,02 und 0,06%, der Mittelwert lag bei 0,038%. Die Werte wurden an 10 Tieren durch Auszählung von 42.000 Zellen gewonnen.

b) Morphologische Veränderungen der TSH-stimulierten Schilddrüse nach fünfwöchiger Applikation von 1-Methyl-2-Mercaptoimidazol

Im Übersichtsbild zeigten die Schilddrüsen im wesentlichen sehr zellreiche Areale mit kolloidarmen oder -leeren Follikeln, nur gelegentlich fanden sich kleinflächige Abschnitte mit kolloidreichen Follikeln. Das Epithel der Schilddrüsen war größtenteils zylindrisch, das Cytoplasma stark vakuolisiert, die großen Zellkerne hell und z. T. bläschenförmig. Hyperchromatische oder pyknotische Zellkerne waren entweder noch im Zellverband der Follikel (Abb.9), im Stroma (Abb.9) oder im Follikellumen zu sehen. Stärker als die degenerativen Veränderungen fielen die proliferativen Vorgänge auf (Abb.10). Bei Auszählung von insgesamt 63.000 Zellen bei 10 Tieren ergab sich ein Mitose-Index von 0,2 - 0,65% (Extremwerte) bei einem Mittelwert von 0,31%.

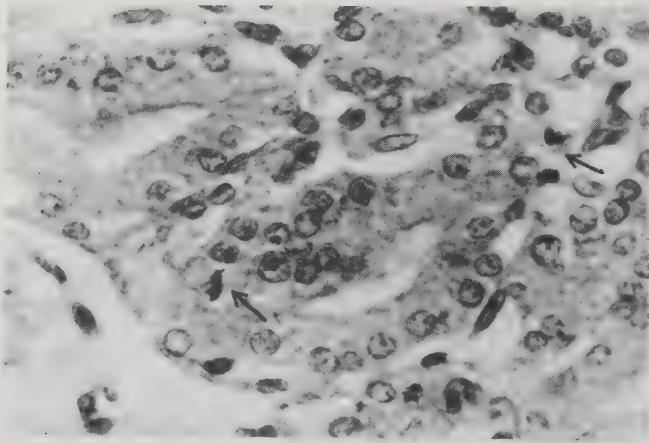


Abb. 9: Pyknotische Zellkerne im Follikelverband und im Stroma (siehe Pfeile) in der TSH-stimulierten Rattenschilddrüse nach fünfwöchiger Applikation von 1-Methyl-2-Mercaptoimidazol.

H.E.-Färbung. Vergrößerung ca 500 x

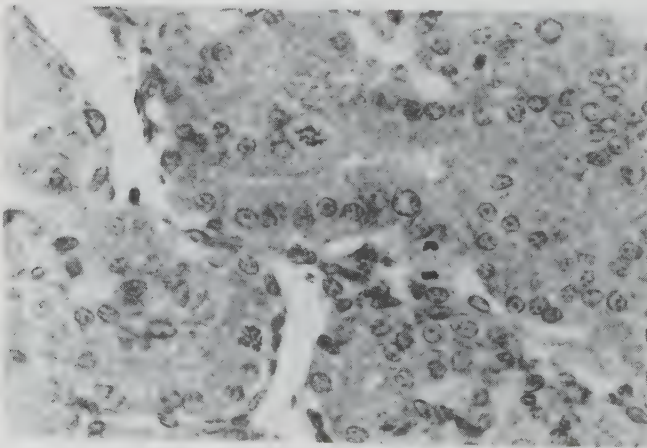


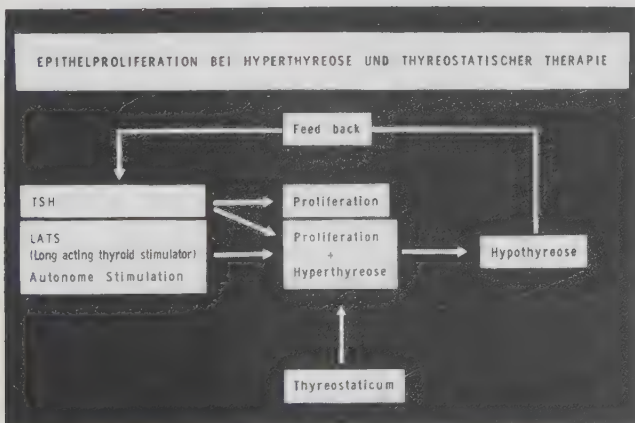
Abb. 10: Starke Mitosetätigkeit in der TSH-stimulierten Rattenschilddrüse nach fünfwöchiger Applikation von 1-Methyl-2-Mercaptoimidazol.

H.E.-Färbung. Vergrößerung ca 300 x

IV. DISKUSSION

Seit Einführung der Thyreostatika in die medikamentöse Behandlung der Hyperthyreose wurde vermehrt über das Auftreten von Schilddrüsenkarzinomen berichtet und insbesondere die Frage aufgeworfen, ob eine länger dauernde Thyreostatikaverabreichung ein wesentliches Risiko für die Entstehung maligner Schilddrüsentumoren darstellt. Zur Klärung dieser Fragestellung wurden daraufhin zahlreiche Tierexperimente durchgeführt, wobei man von folgender Vorstellung über die Tumorentstehung und Carcinogenese nach Thyreostatikaverabfolgung ausging:

Das Thyreostatikum löst durch Suppression der Thyroxinsynthese eine Hypothyreose aus, die über den bekannten Feed-Back-Mechanismus zur verstärkten TSH-Abgabe durch die Hypophyse führt. Die verstärkte TSH-Freisetzung führt zu einer excessiven Stimulation des Schilddrüsenepithels, die sich morphologisch durch Hyperplasie und verstärkte Proliferation zeigt (siehe Schema).



Über die experimentelle Erzeugung von Hyperplasien, Adenomen und Karzinomen der Schilddrüse durch Applikation von Thyreostatika an Ratten geben die folgenden Tabellen eine Übersicht:

Induktion von Schilddrüsenhyperplasien

Autor	Thyreostatikum	Dosis	Induktionszeit (Tage)	Prozentsatz der Tiere mit Adenom	Karzinom
Hadorn	(1945) Methylthiouracil	0,2g/kg/Tag	20		
Bovet	(1946) Aminothiazol		30		
Laqueur	(1949) Thiouracil	100mg% (Diät)	120		
Money	(1950) Thiouracil	0,1% (wässrige Lösg.)	92		
Ludwig	(1951) Thiouracil	20mg/Tier/Tag	30		
Mess	(1954) Methylthiouracil	100mg/kg/Tag	15		
Scharf	(1967) Methylthiouracil	25mg/kg/Tag	59		

- 12 -

Induktion von Adenomen und Karzinomen der Schilddrüse

			(Monate)		
Money	(1947) Thiouracil	0,1% (wässrige Lösg.)	9	erstmal	-
Purves	(1947) Thiouracil	0,25% "	23	70%	25%
Van Dyke	(1953) Propylthiouracil	0,2% Diät	4	erstmal	-
Van Dyke	(1953) Propylthiouracil	0,2% "	13	50%	-
Clausen	(1953) Thiouracil	0,2% (wässrige Lösg.)	24	65%	-
Zimmermann	(1954) Propylthiouracil	0,1% "	12	55%	3%
Lindsay	(1966) Propylthiouracil	0,1% "	12	56%	10%

Zusammenfassend können die morphologischen Veränderungen der mit Thyreostatika behandelten Schilddrüsen bei Ratten in drei Kategorien geteilt werden.

- I. Bei kurzzeitiger Verabreichung bis zu 3 Monaten traten vor allem diffuse Hyperplasien des Epithels auf, sowie stellenweise intrafollikuläre papillare Epithelproliferationen mit hyperchromatischen Zellkernen.
- II. Nach viermonatiger Applikation wurden erstmals Adenome nachgewiesen, die nach 10- bis 12-monatiger Versuchsdauer bei nahezu allen Tieren beobachtet wurden.
- III. Karzinome traten in der Regel erst nach einjähriger Verabreichung von Thyreostatika auf.

Die von den zitierten Autoren beschriebenen morphologischen Veränderungen nach Applikation von Thiouracil fanden sich z.T. auch in den TSH-stimulierten Schilddrüsen unserer Tierserie nach Behandlung mit 1-Methyl-2-Mercaptoimidazol (Favistan^R). Folgende histologischen und cytologischen Merkmale seien dabei besonders hervorgehoben:

Die Kernpolymorphie (Money 1950; Ludwig 1951; Van Dyke 1953; Mess 1954; Zimmermann et al.; Lindsay et al. 1966) mit gelegentlich auftretenden Riesenkernen (Van Dyke 1953; Mess 1954), die Hyperchromasie der Zellkerne (Laqueur 1949; Money 1950; Mess 1954; Zimmermann et al. 1954; Lindsay et al. 1966), die Vergrößerung der Nucleolen (Lindsay et al. 1966), Kernpyknosen (Hadorn und Beer 1945; Bovet et al. 1947; Money 1950; Ludwig 1951; Van Dyke 1953; Mess 1954; Scharf et al. 1967), eine erhöhte Mitoserate (Hadorn und Beer 1945; Bovet et al. 1947; Ludwig 1951; Van Dyke 1953; Zimmermann et al. 1954; Scharf et al. 1967), sowie eine unterschiedlich ausgeprägte Epitheldesquamation in das Follikellumen und Stroma (Hadorn und Beer 1945; Bovet et al. 1947; Money 1950; Mess 1954; Lindsay et al. 1966; Scharf et al.).

Analoge cytologische Veränderungen wie Polymorphie und Hyperchromasie der Kerne, Pyknosen, Vergrößerung der Nucleolen,

ungleichmäßige Chromatinverteilung, Erhöhung der Mioserate und Epitheldesquamation ins Follikellumen sowie ins Stroma wurden ebenso, wenn auch nicht in dem Ausmaß, wie nach Applikation von Thiouracil in Tierschilddrüsen nachgewiesen, die durch jodfreie Diät (Axelrad und Leblond 1955), exogenes TSH (Roos 1960; Herman 1960) oder LATS (Garry und Hall 1970) stimuliert wurden.

Veranlaßt durch diese Erkenntnisse aus den Tierversuchen wurde daraufhin von verschiedenen Arbeitsgruppen der Koinzidenz von Hyperthyreose und Schilddrüsenkarzinom nach Thyreostatikabehandlung beim Menschen nachgegangen. Eine Übersicht zeigt die folgende Zusammenstellung:

Koinzidenz von Hyperthyreose und Schilddrüsenkarzinom nach
Thyreostatikabehandlung.

Autoren	Anzahl der Fälle mit Hyperthyreose			
	Noduläre Form	Beobachtete Karzinome	Diffuse Form	Beobachtete Karzinome
Moore F.D. (1944)	-	-	53	0
Beierwaltes W.H. (1949)	-	-	35	0
Greenberg S.U. (1950)	-	-	39	0
Hallman B.L. (1951)	-	-	35	0
Iversen K. (1951)	7	0	109	0
Rose E. (1951)	41	0	45	0
Kendrick R.L. (1952)	2	0	29	0
McCullagh E.P. (1953)	-	0	60	0
Chevally J. (1954)	62	0	98	0
Bartels E.M. (1954)	12	0	12	0
McGavack T.H. (1956)	-	-	23	0
Lundsgaard H.P. (1956)	-	-	440	0
Bergfelt G. (1961)	473	0	410	0
Reveno W.S. (1964)	62	0	105	0
Hershman J.M. (1966)	-	-	167	0
Olen E. (1966)	-	-	2.114	53
Shapiro S.J. (1970)	-	-	152	12

Die meisten Autoren fanden in thyreostatisch behandelten, hyperthyreoten Schilddrüsen keine Karzinome (Moore et al. 1944; Beierwaltes und Sturgis 1949; Greenberg und Burger 1950; Hallman und Bondy 1951; Iversen 1951; Rose und Shorey 1951; Chevalley et al. 1954; Bartels und Kohn 1954; McGavack et al. 1956; Lundsgaard-Hansen 1956; Bergfelt et al. 1961; Reveno und Rosenbaum 1964; Hershman et al. 1966). Lediglich Olen und Klinck sowie Shapiro et al. berichteten mit 2,5% bzw. 8% von einer hohen Koinzidenz. Das Patientengut von diesen beiden Autoren hatte präoperativ 4 - 8 Wochen lang Propylthiouracil oder Methyl-Mercaptoimidazole erhalten. Eine Tumorinduktion durch Thyreostatika ist bei dieser kurzen Einwirkungszeit wohl auch beim Menschen ausgeschlossen, nachdem im Tierversuch bei wesentlich höheren Dosen erst nach 1 Jahr Karzinome auftraten.

Neben diesen systematischen Untersuchungen wurden auch Einzelfälle beschrieben, bei denen nach Thyreostatikatherapie Schilddrüsenkarzinome beobachtet wurden (Payne et al. 1947; Dufour und Cabanié 1949; Herrman 1951; Minder 1952; Boulet et al. 1953; Eastcott und Heptinstall 1957).

Nach der histologischen Diagnose handelte es sich in 30 Fällen um Mikrokarzinome (sog. "occult sclerosing carcinoma" Graham). Daneben wurden 27 papilläre, 8 follikuläre und 5 wenig differenzierte Adenokarzinome, sowie 3 papilläre Cystadenokarzinome beschrieben.

Eine Gefäßinvasion, infiltratives Wachstum und Metastasen als sicherere morphologische Zeichen für Malignität wurden nur in Einzelfällen eindeutig nachgewiesen. Die Malignitätsdiagnose wurde somit meistens aufgrund cytologischer Atypien gestellt. Dabei ist es aber durchaus möglich, daß einige Schilddrüsenkarzinome schon vor Auftreten der Hyperthyreose oder zumindest vor Beginn der Thyreostatikatherapie bestanden haben.

Über die Häufigkeit von Karzinomen in unbehandelten hyperthyreoten Schilddrüsen gibt die folgende Tabelle Auskunft.

Koinzidenz von Hyperthyreose und Schilddrüsenkarzinom

Autoren		Anzahl der Fälle mit Hyperthyreose			
		Noduläre Form	Beobachtete Karzinome	Diffuse Form	Beobachtete Karzinome
Herbst W.P.	(1924)	-	-	5.867	0 (0 %)
Ward R.	(1944)	-	-	1.900	1 (0,05%)
Cole W.H.	(1945)	644	9 (1,4%)	435	1 (0,2 %)
Rogers W.F.	(1947)	377	3 (0,9%)	907	2 (0,2%)
Black B.M.	(1948)	-	-	234	1 (0,4 %)
Pemberton J.de J.	(1948)	-	-	3.500	15 (0,4 %)
Cole W.H.	(1949)	378	4 (1 %)	517	1 (0,2 %)
Crile G.	(1949)	263	0 (0 %)	-	-
Coffey R.J.	(1950)	-	-	85	1 (1,2 %)
Zimmermann L.M.	(1950)	-	-	723	0 (0 %)
Lahey F.M.	(1951)	440	3 (0,7%)	735	4 (0,5 %)
Fisher E.R.	(1951)	208	4 (2 %)	881	0 (0 %)
Beahrs O.H.	(1951)	2.229	26 (1,2%)	3.029	14 (0,5 %)
Longo O.F.	(1952)	-	-	86	1 (1,2 %)
Majarakis J.D.	(1953)	401	4 (1 %)	580	1 (0,1 %)
Sokal J.E.	(1954)	644	3 (0,2%)	767	3 (0,2 %)
Hayles A.B.	(1959)	-	-	253	1 (0,5 %)
Koneman E.W.	(1961)	-	-	249	1 (0,4 %)

Bei nodulärer Hyperplasie der Schilddrüse betrug die Karzinomhäufigkeit 0% - 2%, bei diffuser Hyperplasie 0% - 1,2%. Der Mittelwert errechnet sich bei 5.584 Patienten mit nodulärer Hyperplasie auf 1% und bei 20.748 Patienten mit diffuser Hyperplasie auf 0,2%.

In den vorliegenden 41 eigenen Fällen von thyreostatisch behandelten hyperthyreoten Schilddrüsen wurde kein Karzinom beobachtet. Einer der wesentlichsten Befunde, die bei der Betrachtung in der Übersicht bereits zur Verwechslung mit einem polytopen Schilddrüsenkarzinom führen können, ist die multifokale, mikrofollikuläre oder trabekuläre adenomartige Epithelproliferation. Dabei kann die Frage, ob es sich um eine durch einen Wirkstoff ausgelöste oder um eine echte neoplastische Proliferation handelt, in manchen Fällen am Einzelherd nicht mit genügender Sicherheit geklärt werden. Die berechnigte Annahme jedoch, daß durch die thyreostatische Therapie ein hypothyreoter Zustand erreicht werden kann, der über eine TSH-Ausschüttung die Entwicklung multipler adenomartiger Proliferationen induziert, spricht gegen das Vorliegen eines Schilddrüsenkarzinoms, da die in Frage stehende neoplastische Proliferation im Gegensatz dazu fast regelmäßig unifokal auftritt.

Karzinomähnliche Veränderungen in adenomartigen Proliferationszonen oder diffusen Hyperplasien in präexistenten Follikeln wurde vor allem durch Zellatypien (Vergrößerung, Hyperchromasie, Polymorphie, Lappung und Pyknosen der Zellkerne) vorgetäuscht. Eine Vergrößerung und Hyperchromasie der Zellkerne ist allerdings von stimulierten endokrinen Organen her bekannt und kein ungewöhnlicher oder stark karzinomverdächtiger Befund. Starke Kernpolymorphie und hyperchromatische, pyknotische Zellkerne wurden auch in thyreostatisch behandelten Schilddrüsen ohne Malignitätsdiagnose beschrieben (Moore et al. 1944; Guihenneuc und Chevrel 1947; Wegelin 1948; Zimmermann et al. 1950; Hallman und Bondy 1951; Asper 1960).

Auch die ungleichmäßige Chromatinstruktur, das Auftreten von bläschenförmigen Kernen, einer für papilläre Adenokarzinome typischen Kernform, sowie vermehrte und vergrößerte Nucleolen, aber vor allem die Kernlappung, ein sonst charakteristisches Merkmal des Tumorzellkerns, können den Verdacht auf ein Karzinom verstärken.

Ferner kann der Nachweis von in das Follikellumen bzw. ins Stroma abgeschilferten hyperchromatischen, z.T. pyknotischen Zellen insbesondere im H.E.-gefärbten, dickeren Schnitt, zur Verwechslung mit einer Karzinominfiltration führen. Diese Eliminierung aus dem ursprünglichen Zellverband geschieht offenbar nach Flüssigkeitsaufnahme unter Quellungsdruck. Die Beobachtung von Zwischenstufen einer Ausschleußung aus dem Zellverband des Follikels und die absolute cytologische Identität dieser Zellen mit den im Zellgefüge verbliebenen hyperchromatischen Zellen oder denen, die in das Lumen abgeschilfert wurden, die oft mangelnde Verschiebung der Kern-Plasma-Relation, sowie das multifokale Auftreten dieser Veränderungen sind aber ein sicherer Beweis dafür, daß es sich hier nicht um ein infiltrierend wachsendes Karzinom, sondern um eine Pseudoinfiltration handelt.

Der thyreostatische Effekt führt gelegentlich zu einer so starken Zelldesquamation, daß Blutungen in die Follikel auftreten, ein Befund, der zur Verwechslung mit einem Tumorgefäßeinbruch führen kann. Die manchmal beobachtete starke Vaskularisierung während des Abräumvorganges kann außerdem angiomatöse Bilder vortäuschen.

Die Zahl der Mitosen in den multifokalen Proliferationszonen ist stark unterschiedlich und für Aussagen über die Dignität kaum zu verwerten.

Unter Einwirkung von Favistan^R wurden wie beim Menschen auch in der Schilddrüse der Ratte Zellen mit bizarren, pyknotischen oder hyperchromatischen Kernen im ursprünglichen Zellverband, im Follikellumen oder insbesondere im Stroma gefunden. Diese tierexperimentellen Befunde sind ein weiterer Beweis dafür, daß die nach Behandlung mit Favistan^R beobachteten Zelldesquamationen in das Stroma pseudokarzinomatös sind, da bei der kurzen Einwirkungszeit des Thyreostatikums von 5 Wochen eine Tumorinduktion aufgrund der Ergebnisse der zitierten Tierversuche unwahrscheinlich ist.

Der fast 10fach höhere Mitose-Index bei den 1-Methyl-2-Mercaptoimidazol (Favistan^R) behandelten Tieren, im Vergleich zu der Tiergruppe, die lediglich TSH erhalten hatte, ist ein Hinweis für die wesentlich stärkere Wirksamkeit der vermehrten endogenen TSH-Ausschüttung gegenüber exogen zugeführten TSH. Der nach Verabreichung nach Favistan^R gefundene hohe Mitoseindex ist für die bereits gemachte Feststellung bedeutungsvoll, in der die Fragwürdigkeit der Mitoserate als Kriterium für die Malignität an der menschlichen Schilddrüse betont wird.

Somit sind die cytologischen Veränderungen wie Kernpolymorphie, sowie Hyperchromasie und Kernlappung, und Vergrößerung der Nucleolen in hyperthyreoten und insbesondere in thyreostatisch vorbehandelten Schilddrüsen aus den angeführten Gründen nur unter größter Vorsicht zur Malignitätsdiagnose heranzuziehen. Das gleiche gilt auch für die histologischen Malignitätskriterien, wie infiltratives Wachstum, Gefäßeinbrüche und erhöhte mitotische Aktivität.

Bei der Malignitätsdiagnose thyreostatisch behandelter Hyperthyreosen ist deshalb besonders in der Punktionscytologie, aber auch in der Histologie große Vorsicht geboten, und sie sollte besonders erfahrenen Histologen vorbehalten bleiben.

Eine wesentliche Erleichterung in der Beurteilung cytologischer Details, die im H.E.-Präparat nur unsicher zu erkennen sind, bringt der Semidünnschnitt nach Methacrylateinbettung und speziellen Färbungen, so z.B. einer Trichromfärbung nach Goldner.

ZUSAMMENFASSUNG:

Nach thyreostatischer Behandlung hyperthyreoter Patienten führen carcinomähnliche Veränderungen in Schilddrüsen bei der pathologisch-histologischen Beurteilung gelegentlich zu Fehldiagnosen. In der vorliegenden Untersuchung wurden Kriterien erarbeitet, die eine eindeutige Abgrenzung pseudo-carcinomatöser Veränderungen von echten Carcinomen zulassen.

Folgende Merkmale wurden festgestellt:

- 1.) Multifokale, mikrofollikuläre oder trabekuläre adenomartige Epithelproliferationen mit z.T. stark wechselnden Kerngrößen.
- 2.) Ausgeprägte Zellatypien in den adenomartigen Epithelproliferationen und in praeexistentem Schilddrüsenfollikel mit Vergrößerung, Polymorphie, Hyperchromasie und Lappung der Zellkerne.
- 3.) Abstoßung von teilweise regressiv veränderten Zellen mit hochgradiger Hyperchromasie der Zellkerne in das Follikellumen, oder in das umgebende Stroma (Pseudoinfiltration).

Es zeigte sich, daß sowohl die carcinomähnlichen Zellveränderungen, wie auch die Pseudoinfiltration im Tierversuch reproduzierbar sind.

Aufgrund des Fehlens eines invasiven Wachstums und von Metastasen, sowie der tierexperimentellen Befunde, sind die Veränderungen als gutartig anzusehen. Diese Schlußfolgerung hat auch für die Punktionszytologie Bedeutung.

LITERATURVERZEICHNIS

ASTWOOD, E.B.: The chemical nature of compounds which inhibit the function of thyroid gland.

J. Pharmacol. Exper. Therap. 78, 79 (1943)

AXELRAD, A.A. und C.P. LEBLOND: Induction of thyroid tumors in rats by a low iodine diet.

Cancer March - April, 339 (1955)

BARTELS, E.M. und M.M. KOHN: Large doses of propylthiouracil in the treatment of hyperthyroidism.

J. clin. Endocrinol. 14, 1403 (1954)

BEAHR, O.H., J. de J. PEMBERTON und B.M. BLACK: Nodular goiter and malignant lesions of the thyroid gland.

J. clin. Endocrinol. 11, 1157 (1951)

BEIERWALTES, W.H. und C.C. STURGIS: Current methods of treating thyrotoxicosis.

Med. Clin. North America March, 497 (1949)

BERGFELT G., J.-G. LJUNGGREN und K. HEDBERG: Preoperative treatment of thyrotoxicosis with antithyroid drugs and thyroxine.

J. clin. Endocrinol. 21, 72, (1961)

BLACK, B.M.: Papillary adenocarcinoma of the thyroid gland, so-called lateral aberrant thyroid tumors.

West. J. Surg. 56, 134 (1948)

BOULET, P.J., J. MIROUZE und P. BARJON: Cancer thyroïdien decouvert chez deux grandes Basedowiennes apparemment gueries par antithyroïdiens.

Ann. Endocrinol (Paris) 14, 927 (1953)

BOVET, BABLET und FOURNEL: (Zit. nach Wegelin)

Ann. Inst. Pasteur 72 (1946)

CHEVALLEY J., T.H. MC GAVACK, S. KENIGSBERG und S. PEARSON:
A four year study of the treatment of hyperthyroidism with
methimazole.

J. clin. Endocrinol. 14, 948 (1954)

CLAUSEN, H.J.: Further studies on the thyroid gland of the rat
following the administration of thiouracil.

Proc. Soc. exp. Biol. N.Y. 83, 835 (1953)

COFFEY, R.J., W. AMOROSO und R. MAZZARA: The thyroid nodule-
benign or malignant.

Surg. Clin. North America 30, 1693 (1950)

COLE, W.H., D.P. SLAUGHTER und L.J. ROSSITER: Potential dangers
of nontoxic nodular goiter.

J.A.M.A. 127, 883 (1945)

COLE, W.H., D.P. SLAUGHTER und J.D. MAJARAKIS: Carcinoma of the
thyroid gland.

Surg. Gynec. Obstet. 89, 349 (1949)

CRILE, G.: Thyroid Disease.

Philadelphia (1950)

DUFOUR und H. CABANIE: J. Med. Bordeaux 126, 634 (1949)

(zit. nach Lundsgaard-Hansen)

EASTCOTT, H.H.G. und R.H. HEPTINSTALL: A case of carcinoma of
the thyroid arising a diffuse toxic goitre.

Brit. J. Surgery 45, 297 (1957/58)

FISHER, E.R. und B. FISHER: Nodular goiter and carcinoma of the thyroid.

Amer. J. Surg. 82, 202 (1951)

GARRY, R. und R. HALL: Stimulation of mitosis in rat thyroid by longacting thyroid stimulator.

Lancet 1, 693 (1970)

GREENBERG, S.U. und M. BURGER: Observation on the prolonged medical management of toxic diffuse goiter with thiouracil and propylthiouracil.

Am. J. M. Sc. 220, 373 (1950)

GUIHENNEUC, B.O. und M.L. CHEVREL: Contribution à l'étude anatomoclinique du goitre exophtalmique opéré après traitement à l'aminothiazol.

Ann. d'endocrinol. 8, 17 (1947)

HADORN, W. und K. BEER: Die neue Behandlung des M. Basedowi und der Hyperthyreosen mit Thiouracilderivaten.

Schweiz. med. Wschr. 75, 829 (1945)

HALLMAN, B.L. und P.K. BONDY: Experience with methimazol tapazole in the treatment of hyperthyroidism.

Amer. J. Med. 11, 724 (1951)

HAYLES, A.B., R.L.J. KENNEDY, O.H. BEAHR und L.B. WOOLNER: Exophthalmic goiter in children.

J. clin. Endocrinol. 19, 138 (1959)

HERBST, W.P.: Malignant tumors of thyroid.

Ann. Surg. 79, 488 (1924)

HERMAN, L.: An electron microscope study of the salamander thyroid during hormonal stimulation.

J. Biophysic. and Biochem. Cytol. 7, 143 (1960)

HERRMANN, E.: Bedeutung fortgesetzter Thiouracilmedikation für die Proliferation des Schilddrüsengewebes.

Schweiz. med. Wschr. 81, 1097 (1951)

HERSHMAN, J.M., J.R. GIVENS, C.E. CASSIDY und E.B. ASTWOOD: Long-term outcome of hyperthyroidism treated with antithyroid drugs.

J. clin. Endocrinol. 26, 803 (1966)

IVERSEN, K.: Late results from continuous treatment of thyrotoxicosis with methylthiouracil.

J. clin. Endocrinol. 11, 298 (1951)

KENDRICK, R.L., K. BALLS und E. ROSE: Treatment of thyrotoxicosis with 1-methyl-2-mercaptoimidazole.

Arch. int. Med. 89, 368 (1952)

KONEMAN, E.W. und K.C. SAWYER: Carcinoma of the thyroid occurring in a diffuse toxic goiter.

Amer. J. Surg. 101, 245 (1961)

LAHEY, F.H. und H.F. HARE: Malignancy in adenomas of the thyroid.

J.A.M.A. 145, 689 (1951)

LAQUEUR, G.L.: Nodular hyperplasia of thyroid glands induced by thiouracil.

Cancer Research 9, 247 (1949)

LINDSAY, S., C.W. NICHOLS und I.L. CHAIKOFF: Induction of benign and malignant thyroid neoplasms in the rat.

Arch. Path. 81, 308 (1966)

LONGO, O.F. und A.A. FERRARIS: Cancer de tiroides en el bocio Basedowificado. (zit. nach Lundsgaard-Hansen)

Sem. méd. B. Aires 101, 408 (1952)

LUDWIG, K.S.: Das Zellkernvolumen in der Schilddrüse normaler sowie mit Thiouracil und Thyrosin behandelte Ratten.

Acta Anatomica 11, 146 (1951)

LUNDGAARD-HANSEN, P.: Zur Frage der Bedeutung der Thiouracil-derivate für die Entstehung maligner Tumoren, insbesondere von Schilddrüsentumoren.

Oncologia (Basel) 9, 33 (1956)

MAJARAKIS, J.D., D.P. SLAUGHTER und W.H. COLE: Carcinoma of the thyroid gland.

J. clin. Endocrinol 13, 1530 (1953)

MC CULLAGH, E.P. und C.E. CASSIDY: Propylthiouracil: 4 - 6 year follow-up of selected patients with graves disease.

J. clin. endocrinol. 13, 1507 (1953)

MC GAVACK, T.H., J. CHEVALLY, H.K. RECKENDORF und H.O. HAAR: Clinical experiences with carbimazole (1-methyl-2-carbethoxy-thio-imidazole) in the treatment of hyperthyroidism.

J. clin. Endocrinol. 16, 887 (1956)

MESS, B.: Kernvolumina der Schilddrüse als Maßstab für die thyreotrophe Aktivität des Hypophysenvorderlappens.

Acta morph. Hung. 4, 515 (1954)

MINDER, W.H.: Der Grahamsche Schilddrüsentumor (sklerosierendes Mikrocarcinom der Struma basedowiana) und seine Beziehung zur thyreostatischen Therapie.

Schweiz. med. Wschr. 82, 393 (1952)

MONEY, W.L.: The effect of chronic treatment with thiouracil on the thyroid gland of the white rat.

Anat. Rec. 96, 48 (1946)

MONEY, W.L. und R.W. RAWSON: The experimental production of thyroid tumors in the male rat.

Trans. Amer. Assoc. Goiter 171 (1947)

MONEY, W.L. und R.W. RAWSON: The experimental production of thyroid tumors in the rat exposed to prolonged treatment with thiouracil.

Cancer 3, 321 (1950)

MOORE, F.D., D.N. SWEENEY, O. COPE, R.W. RAWSON und J.H. MEANS: The use of thiouracil in the preparation of patients with hyperthyroidism for thyroidectomy.

Ann. Surgery 120, 152 (1944)

OLEN, E. und G.H. KLINCK: Hyperthyroidism and thyroid cancer.

Arch. Path. 81, 531 (1966)

PAYNE, R.L., A.R. CRANE und J.G. PRICE: Thiouracil and carcinoma of the thyroid.

Surgery 22, 496 (1947)

PEMBERTON, J. de J. und B.M. BLACK: The association of carcinoma of the thyroid gland and exophthalmic goiter.

Surg. Clin. North America 28, 935 (1948)

PRUVES, H.D. und W.E. GRIESBACH: Studies o experimental goitre
VIII. Thyroid tumours in rats treated with thiourea.

Brit. J. exp. Path. 28, 46 (1947)

REVENO, W.S. und H. ROSENBAUM: Observations on the use of
antithyroid drugs.

Ann. inter Med. 60, 982 (1964)

ROGERS, W.H., S.P. ASPER und R.H. WILLIAMS: Clinical
significance of malignant neoplasma of thyroid gland.

New England J. Med. 237, 569 (1947)

ROOS, B.: Die submikroskopische Struktur der Rattenschilddrüse.
Ihre Beeinflußung durch hohe Dosen von thyreotropem Hormon.

Path. Microbiol. 23, 129 (1960)

ROSE, E. und J.M. SHOREY: Late results in the treatment of
thyrotoxicosis with goitrogenic compounds.

J. clin. Endocrinol. 11, 597 (1951)

SCHARF, J.H., V. ZACHÄCIS, D. MARZOTKO und R. SCHMIDT: Morpho-
logische Veränderungen an der Rattenschilddrüse nach Beein-
flußung durch Methylthiouracil, p-Hydroxy-propiofenon,
Dijodtyrosin und Alloxan einzeln und in Kombination.

Exp. Path. 1, 3 (1967)

SHAPIRO, S.J., N.B. FRIEDMAN, S.L. PERZIK und B. CATZ: Incidence
of thyroid carcinoma in graves' disease.

Cancer 26, 1261 (1970)

SOKAL, J.E.: Incidence of malignancy in toxic and nontoxic
nodular goiter.

J.A.M.A. 154, 1321 (1954)

VAN DYKE, J.H.: Experimental thyroid tumorigenesis in rats.
Arch. Path. 56, 613 (1953)

WARD, R.: Malignant goiter.
Surgery 16, 781 (1944)

WEGELIN, C.: Über den Einfluß des Methylthiouracils auf das
histologische Bild der Schilddrüse bei Hyperthyreose.
Helv. Medica Acta 15, 3 (1948)

ZIMMERMAN, L.M., D.H. WAGNER, H.M. PERLMUTTER und G.D. AMROMIN:
Benign and malignant epithelial tumors of the thyroid gland.
Arch. Surgery 60, 1183 (1950)

ZIMMERMAN, L.M., P. SHUBIK, R. BASERGA, A.C. RITCHIE und
L. JACQUES: Experimental production of thyroid tumors by
alternating hyperplasie and involution.
J. clin. Endocrinol. 14, 1367 (1945)

Herrn Professor Schauer danke ich für die
Überlassung der Arbeit.

Herrn Dr. Kunze möchte ich dafür danken,
daß er mir stets mit Rat und Tat zur Ver-
fügung stand.

Fräulein Polt, Fräulein Vondraceck und
Fräulein Calvör sei für die stets freund-
liche Zusammenarbeit gedankt.

LEBENS LAUF

Am 4. November 1947 wurde ich als Sohn des Gymnasialprofessors Bernhard Matzner und seiner Ehefrau Zenta, geb. Seemüller, als erstes von drei Kindern in München geboren.

Von 1954 bis 1958 besuchte ich die Volksschule in München-Aubing, anschließend bis 1967 das Kurt-Huber-Gymnasium in Gräfelfing.

Im Wintersemester 1967/68 begann ich an der Universität München das Studium der Medizin.

1968 legte ich in München die Naturwissenschaftliche Vorprüfung und 1970 die Ärztliche Vorprüfung ab.

Die ersten zwei klinischen Semester studierte ich an der Albert-Ludwigs-Universität in Freiburg.

Seit dem Sommersemester 1971 bin ich wieder an der Universität in München immatrikuliert.

